



PCT/AT 03 / 003 62

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**  
A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigeühr € 11,00  
Schriftengebühr € 52,00

REC'D 22 JAN 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen A 1825/2002

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**Dr. Heinz WINKLER**  
**in A-1232 Wien, Oberlaaerstraße 314,**

am **5. Dezember 2002** eine Patentanmeldung betreffend

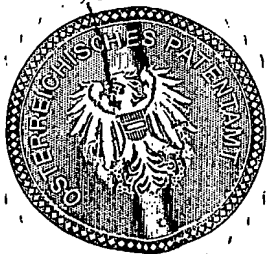
**"Gezüchtete Knorpelzellen beinhaltendes Implantat, Verfahren zur  
Herstellung desselben und Anwendung eines solchen Implantates",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung samt Zeichnung mit  
der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung samt Zeichnung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt  
Wien, am 22. Dezember 2003

Der Präsident:

i. A.



**HRNCIR**  
Fachoberinspektor

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A1825/2002

(51) Int. Cl. :

Unifext

11197

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber:  
**WINKLER Heinz, Dr.**  
**Wien**

(54) Titel:  
**Gezüchtete Knorpelzellen beinhaltendes Implantat, Verfahren zur Herstellung desselben  
und Anwendung eines solchen Implantates**

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von *GM* /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): *A*

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

, *A* /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Die Erfindung betrifft ein gezüchtete Knorpelzellen beinhaltendes Implantat zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Implantates sowie die Anwendung eines solchen Implantates in einem menschlichen oder tierischen Körper.

Es ist bekannt, Knorpelgewebe zur Regeneration von Gelenksdefekten aus autologen Zellen zu züchten. Diese können durch Biopsie aus gesunden Knorpelabschnitten entnommen, aber auch aus mesenchymalen Stammzellen, beispielsweise aus dem Knochenmark, differenziert werden. Die Züchtung erfolgt in der Regel in einem flüssigen Nährmedium, wobei zumeist die Implantation in Form einer Zellsuspension durchgeführt wird, was beträchtliche technische Probleme, aber auch einen Verlust von Knorpelzellen mit einer Verschlechterung des Ergebnisses mit sich bringt.

Die vorliegende Erfindung hat sich zur Aufgabe gestellt, ein gezüchtete Knorpelzellen beinhaltendes Implantat zu schaffen, welches einem natürlichen Gewebe möglichst ähnliche mechanische Eigenschaften aufweist und eine gute Verbindung mit dem umliegenden Gewebe, insbesondere dem subchondrealen, also unter dem Knorpel gelegenen Knochen, sicherstellt.

Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt die Erfindung einen dreidimensionalen Trägerkörper aus einem körperverschmelzbaren, schwammartigen Material, insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, vor, der zumindest teilweise mit einer Knorpelzellsuspension getränkt ist. Ein derartiger Trägerkörper ist leicht zu beschaffen, und weist eine dreidimensionale Struktur auf, die ideale morphologische Bedingungen zur Ansiedlung von Zellen besitzt. Mit Hilfe eines solchen Trägerkörpers kann das Transplantat exakt in die Defekte im Gelenksbereich implantiert und auch sicher gegen Lageveränderungen bzw. Zellverluste fixiert werden.

Um eine optimale Tränkung des Trägerkörpers sicherzustellen, ist erfindungsgemäß dieser mit von einem Teilbereich seiner Oberfläche ausgehenden Kanälen für die Infiltration der Knorpelzellsuspension versehen. Zweckmäßig ist es hierbei, wenn die Kanäle einen Durchmesser von etwa 300 bis 500µm aufweisen, die auf einfache Weise mechanisch, durch Laserstrahlen oder durch Wasserdruck hergestellt werden können.

Vorteilhaft ist es, wenn der Trägerkörper lediglich in einem Teilbereich, nämlich dort, wo der Knorpel gebildet werden soll, von der Knorpelzellsuspension getränkt ist. Erfindungsgemäß erstreckt sich daher die Tiefe der Kanäle lediglich über einen Teil der Dicke des Trägerkörpers. Aus diesem Grund ist es auch von Vorteil, wenn sich die Kanäle, von der Oberfläche des Trägerkörpers ausgehend, in Richtung zum Trägerkörperinneren verjüngen. Dadurch wird gleichzeitig ein gleitender Übergang von knorpeligen in knöcherne Anteile des Implantats sichergestellt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Trägerkörper zylindrisch ausgebildet, wobei vorzugsweise die die Kanäle aufweisende Stirnseite des



Um die Haftung bzw. das Wachstum der Knorpelzellen zu begünstigen, kann erfindungsgemäß der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers mit einem Nährmedium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, imprägniert werden. Dabei kann die Imprägnierung vor der Tränkung des Trägerkörpers mit der Knorpelzellsuspension erfolgen. Es ist aber auch möglich, das Tränken des Trägerkörpers mit einem Gemisch aus einer Knorpelzellsuspension und einem die Bildung der Knorpelzellen begünstigendem Medium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, gleichzeitig vorzunehmen.

Die Anwendung eines erfindungsgemäßen Implantates zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper erfolgt dadurch, dass im zu implantierenden Bereich eines Knochens in diesem wenigstens eine Vertiefung hergestellt und in der Vertiefung ein mit einer Knorpelzellsuspension getränkter Trägerkörper, vorzugsweise mit Passsitz, eingesetzt wird. Falls erforderlich, können mosaikartig mehrere Vertiefungen nebeneinander angeordnet werden, in welchen jeweils ein mit einer Knorpelzellsuspension getränkter Trägerkörper angeordnet ist.

In der Zeichnung ist ein erfindungsgemäßes Implantat schematisch dargestellt. Dieses besteht aus einem Trägerkörper 1, der aus spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft besteht. Der Trägerkörper weist eine zylindrische Form auf, wobei eine Stirnfläche 2 des Trägerkörpers 1 konvex ausgebildet ist. Von dieser konvexen Stirnfläche 2 erstrecken sich Kanäle 3 in Richtung zum Inneren des Trägerkörpers 1, die, von der konvexen Oberfläche 2 des Trägerkörpers 1 ausgehend, sich in Richtung zum Trägerkörperinneren verzweigen. Der Durchmesser dieser Kanäle 3 beträgt etwa 300 bis 500µm, der Abstand der Kanäle 3 voneinander beträgt etwa 1 bis 3 mm. Die Tiefe der Kanäle 3 ist so gewählt, dass am Implantationsort die gewünschte Knorpeldicke entsteht.

Die Herstellung der Kanäle 3 kann mittels eines mechanischen Bohrers erfolgen, aber auch durch Laserstrahlbehandlung oder durch Bohren mittels eines Wasserdrucks.

Nach dem Herstellen der Kanäle erfolgt eine Reinigung und Demineralisierung des aus einem spongiösen Knochenmaterial bestehenden Trägerkörpers.

Die Reinigung erfolgt durch eine Serie von Bädern, bevorzugt in entfettender Lösung. Dadurch werden Fette, Zellen, Bindegewebe und Gefäße aus dem Knochenmaterial entfernt, sodass zusätzliche Hohlräume für die Besiedelung von Knorpelzellen entstehen. Zur Demineralisierung wird der Trägerkörper mit dem die Kanäle 3 aufweisenden Endbereich in ein Salzsäurebad eingetaucht, worauf ein Vakuum an den Trägerkörper 1 angelegt wird, welches das Eindringen der Salzsäure in den Trägerkörper unterstützt. Vakuum und Dauer der Demineralisierung werden so gewählt, dass eine optimale, knorpelähnliche Konsistenz des Knochens erzielt wird.

Anschließend kann der Trägerkörper 1 mit einem die Bildung von Knorpelzellen begünstigenden Nährmedium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, imprägniert werden.

Nach dieser Vorbehandlung erfolgt ein Tränken des Trägerkörpers 1 mit einer Knorpelzellsuspension. Dazu wird jener Bereich des Trägerkörpers, in welchem eine Bildung von Knorpelgewebe erfolgen soll, in eine übliche Knorpelzellsuspension eingetaucht, welche durch Biopsie entnommene Knorpelzellen enthält. Bei entsprechendem Nährmedium können auch mesenchymale Stammzellen, beispielsweise aus dem Knochenmark oder aus Nabelschnurblut, verwendet werden. Durch Anlegen eines Vakuums wird das Eindringen dieser Suspension entlang der Bohrkanäle in die Trabekelzwischenräume gewährleistet. Alternativ kann auch die Zellsuspension mit dem Nährmedium vermischt werden und das Gemisch mittels Vakuum in den Trägerkörper eingebracht werden. Anschließend wird das Anhaften der Suspension an den Oberflächen abgewartet. Durch das Nährmedium wird in der Folge eine weitere Ausbreitung der Zellen sichergestellt bzw. die Bildung der Knorpelgrundsubstanz angeregt. Sobald der gewünschte Abschnitt des Trägerkörpers vom Knorpelgewebe ausgefüllt ist, ist die Präparation abgeschlossen. Im Zuge der Besiedelung kann durch Beifügung von Collagenagen bzw. sonstigen lytischen Enzymen die Trabekelstruktur schrittweise aufgelöst werden, sodass Raum für einen vollständigen Ersatz des Trägerkörpers durch die von den Zellen gebildete Knorpelmatrix geschaffen wird.

Das derart hergestellte Implantat kann in der Folge in einem defekten Gelenksbereich implantiert werden, wobei zunächst im Knochen zylinderförmige Ausnehmungen hergestellt werden, in welche ein entsprechendes Stück des Implantates mit Passsitz eingesetzt wird. Dabei wird durch entsprechende Dimensionierung des Zylinders im Knochen (ca. 1 mm geringerer Durchmesser) ein Passsitz mit dem knöchernen Anteil des Implantats hergestellt. Der knorpelige Anteil des Implantats wird genau auf das Gelenksniveau eingebracht.

## Patentansprüche:

1. Gezüchtete Knorpelzellen beinhaltendes Implantat zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, gekennzeichnet durch einen dreidimensionalen Trägerkörper (1) aus einem körperverträglichen, schwammartigen Material, insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, der zumindest teilweise der mit einer Knorpelzellsuspension getränkt ist.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkörper (1) mit von einem Teilbereich seiner Oberfläche (2) ausgehenden Kanälen (3) für die Infiltration der Knorpelzellsuspension versehen ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kanäle (3) einen Durchmesser von etwa 300 bis 500 µm aufweisen.
4. Implantat nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tiefe der Kanäle (3) sich lediglich über einen Teil der Dicke des Trägerkörpers (1) erstreckt.
5. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Kanäle (3), von der Oberfläche (2) des Trägerkörpers (1) ausgehend, in Richtung zum Trägerkörperinneren verzweigen.
6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkörper (1) zylindrisch ausgebildet ist, wobei vorzugsweise die mit den Kanälen (3) versehene Stirnseite (2) des Zylinders konvex ausgebildet ist.
7. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der mit der Knorpelzellensuspension getränkte Bereich des Trägerkörpers (1) zumindest teilweise demineralisiert ist.
8. Verfahren zur Herstellung eines, gezüchtete Knorpelzellen beinhaltenden Implantates zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, dadurch gekennzeichnet, dass ein Trägerkörper (1) aus einem körperverträglichen, schwammartigen Stoff, vorzugsweise aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, zumindest über einen Teil seiner Abmessung mit einer gezüchtete Knorpelzellen enthaltenden Suspension getränkt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass im Trägerkörper (1) von einem Teilbereich seiner Oberfläche (2) ausgehend zunächst Kanäle (3), beispielsweise durch Bohren, durch eine Laserstrahlbehandlung oder durch Wasserdruck, hergestellt werden, worauf der Trägerkörper (1) mit diesem Teilbereich in die gezüchtete Knorpelzellen enthaltende Suspension eingetaucht wird.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem Eintauchen des Trägerkörpers (1) in die Suspension an den Trägerkörper ein Vakuum angelegt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers (1) vor dem Tränken einem Reinigungs- und/oder Demineralisierungsprozess unterzogen wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers (1) in ein Demineralisierungsmedium, beispielsweise 0,5N Salzsäure, eingetaucht wird, worauf vorzugsweise an den Trägerkörper ein Vakuum angelegt wird, und das anschließend das Demineralisierungsmedium und die darin gelösten Salze durch Spülen entfernt werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers (1) vor dem Tränken mit einem die Bildung der Knorpelzellen begünstigenden Nährmedium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, imprägniert wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Tränken des Trägerkörpers mit einem Gemisch aus einer Knorpelzellsuspension und aus einem die Bildung der Knorpelzellen begünstigenden Medium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, erfolgt.
15. Anwendung eines gezüchtete Knorpelzellen beinhaltenden Implantates zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass im zu implantierenden Bereich des das Gelenk bildenden Knochens wenigstens eine Vertiefung hergestellt und in dieser Vertiefung ein mit einer Knorpelzellsuspension getränkter Trägerkörper, vorzugsweise mit Passsitz eingesetzt wird.



16. Anwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass im zu implantierenden Bereich eines Knochens mosaikartig mehrere, jeweils einen mit einer Knorpelzelldisperison getränkten Trägerkörper aufnehmende Vertiefungen angeordnet sind.

Wien, am 5. Dezember 2002

Dr. Heinz WINKLER

durch

PATENTANWÄLTE

Dipl.-Ing. Dr. Helmut WILDHACK  
Dipl.-Ing. Dr. Gerhard JELLINEK

## Zusammenfassung:

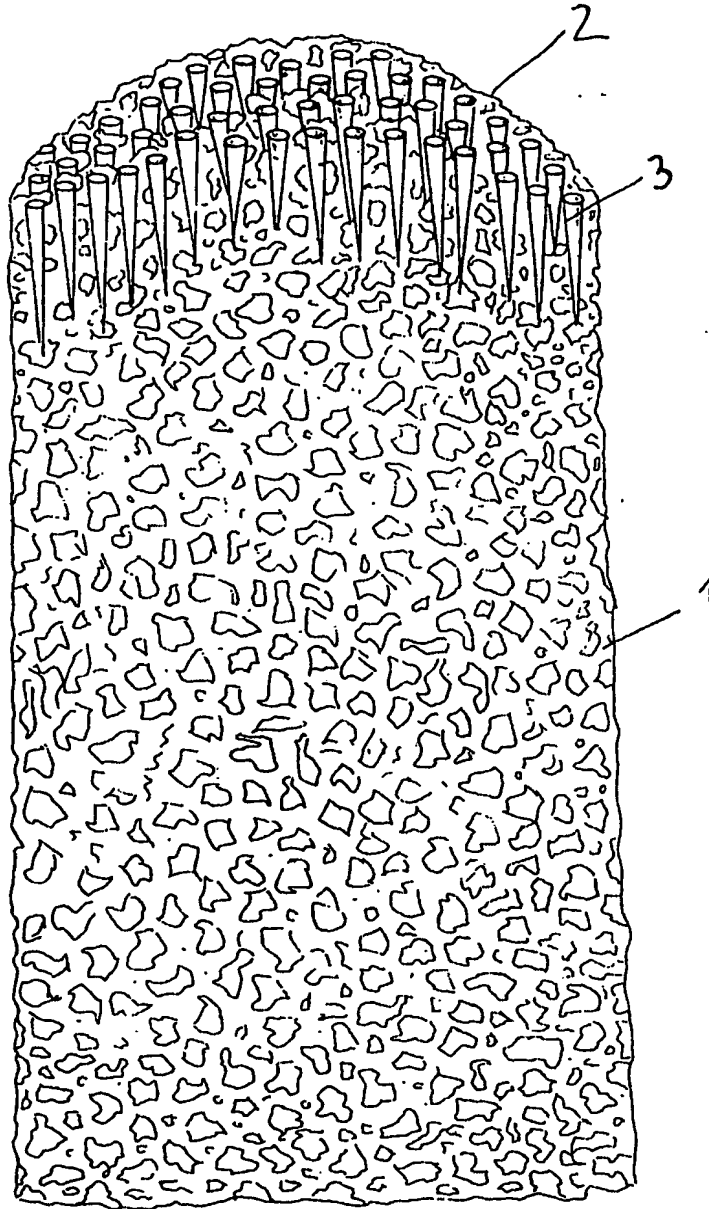
Zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper schlägt die Erfindung ein im Gelenksbereich angeordnetes Implantat vor, das aus einem Trägerkörper, und zwar insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, besteht, der in einem Teilbereich mit einer Knorpelzellsuspension getränkt ist. Diese dringt in die, insbesondere auch durch Entfernen von Fetten, Zellen, Bindegeweben, Gefäßen od.dgl. entstehenden Hohlräume ein, in welchen sich Knorpelzellen ansiedeln, die in der Folge ein Knorpelgewebe bilden.

(Fig. 1)

Urtext

Urtext

A1825/2002



PCT Application  
**AT0300362**

